

37. 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin als α -Aminoisobuttersäure(Aib)-Äquivalent: Cyclische Depsipeptide durch direkte Amid-Cyclisierung¹⁾

von Daniel Obrecht²⁾ und Heinz Heimgartner*

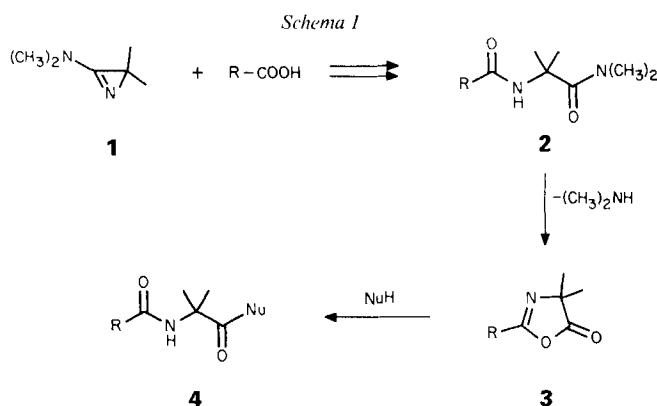
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(16.XII.86)

3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirine as an α -Aminoisobutyric-Acid (Aib) Equivalent: Cyclic Depsipeptides via Direct Amide Cyclization

In MeCN at room temperature, 3-(dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirine (**1**) and α -hydroxycarboxylic acids react to give diamides of type **8** (Scheme 3). Selective cleavage of the terminal *N,N*-dimethylcarboxamide group in MeCN/H₂O leads to the corresponding carboxylic acids **13** (Scheme 4). In toluene/PhSH, phenyl thioesters of type **11** are formed (see also Scheme 5). Starting with diamides **8**, the formation of morpholin-2,5-diones **10** has been achieved either by direct amide cyclization via intermediate 1,3-oxazol-5(4*H*)-ones **9** or via base-catalyzed cyclization of the phenyl thioesters **11** (Scheme 3). Reaction of carboxylic acids with **1**, followed by selective amide hydrolysis, has been used for the construction of peptides from α -hydroxy carboxylic acids and repetitive α -aminoisobutyric-acid (Aib) units (Scheme 4). Cyclization of **14a**, **17a**, and **20a** with HCl in toluene at 100° gave the 9-, 12-, and 15-membered cyclic depsipeptides **15**, **18**, and **21**, respectively.

1. Einleitung. – Wie in [3] gezeigt worden ist, können Carbonsäuren durch Umsetzung mit 3-(Dimethylamino)-2,2-dimethyl-2*H*-azirin (**1**) und anschliessende selektive Amid-Spaltung mit einer α -Aminoisobuttersäure(Aib)-Einheit gekoppelt werden. Zwischenprodukt der selektiven Amid-Spaltung ist dabei das entsprechende 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on **3**, das sich mit anwesenden Nucleophilen in einer intermolekularen Reaktion zum Produkt **4** umsetzt (Scheme 1).



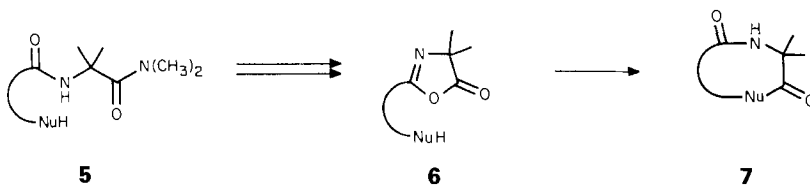
¹⁾ Vorläufige Mitteilung s. [1]; vgl. auch [2].

²⁾ Teil der Dissertation von D. O., Universität Zürich, 1983; gegenwärtige Adresse: Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel.

Trägt der Rest R eine nucleophile Gruppe, sollte unter geeigneten Reaktionsbedingungen ein intramolekularer nucleophiler Angriff auf die (C=O)-Gruppe von **3** möglich sein. Gemäss *Schema 2* führt diese Cyclisierung zu heterocyclischen Verbindungen **7**, die zur Klasse der cyclischen Depsipeptide gehören.

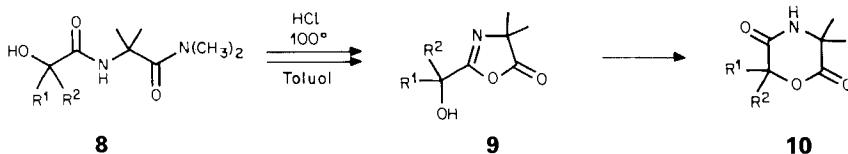
In [1] wurden einige Cyclisierungen dieser Art als Modellreaktionen beschrieben (vgl. auch [4]). Die vorliegende Arbeit enthält zusätzliche Ergebnisse und den vollständigen *Exper. Teil*.

Schema 2

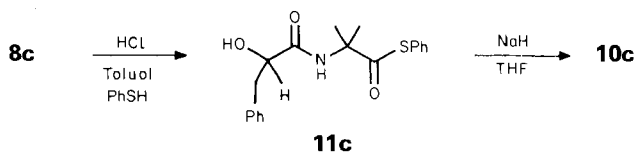


2. 3,3-Dimethylmorpholin-2,5-dione durch Amid-Cyclisierung. – Als Modellverbindungen für die direkte Amid-Cyclisierung **8**→**9**→**10** gemäss *Schema 2* wurden die Diamide **8a–c** [3] verwendet. Dabei wurde eine Suspension von **8** in Toluol auf 100° erhitzt ($c \approx 5 \times 10^{-3}$ M) und 5–7 min getrocknetes HCl-Gas in die Lösung geleitet. Nach Abdampfen des Toluols, Aufnahme des Rückstandes in Phosphat-Puffer (pH 6,8) und Extraktion mit CH_2Cl_2 wurden die Morpholindione **10a–c** in Ausbeuten von 75, 87 bzw. 30% isoliert. Wie schon in der vorhergehenden Arbeit [3] erwähnt, wurde bei der analogen Reaktion mit **8d** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$) kein **10**, sondern ausschliesslich **9d** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, 90%) erhalten.

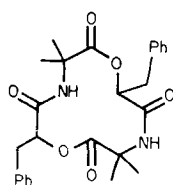
Schema 3



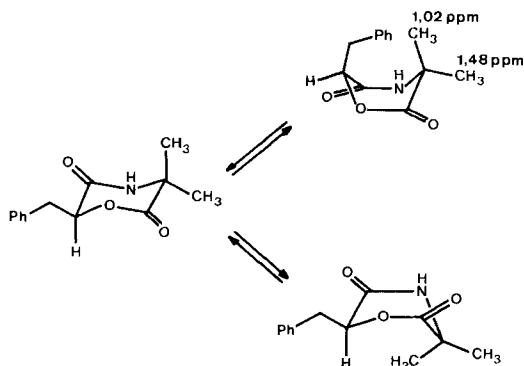
- a** $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{H}$
- b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$
- c** $\text{R}^1 = \text{PhCH}_2, \text{R}^2 = \text{H}$



Speziell erwähnt werden muss die Cyclisierung von **8c** zu **10c**, die mit nur 30% Ausbeute verläuft. Als Hauptprodukt (64%) dieser Reaktion wurde das durch intermolekulare Kondensation gebildete **12** [6] erhalten³⁾.

**12**

Die niedrige Ausbeute von **10c** könnte damit erklärt werden, dass Morpholin-2,5-dione analog zu Piperazin-2,5-dionen [5] bevorzugt in einer Wannen-Konformation vorliegen. Dies führt - in einer der beiden Wannenformen - zu einer Interaktion zwischen der CH₃-Gruppe an C(3) und der PhCH₂-Gruppe an C(6) [7], was die Bildung des 6gliedrigen Ringes erschweren sollte. Ein Indiz für das Vorliegen der Wannen-Konformation ist die Hochfeldverschiebung der einen CH₃-Gruppe (1,02 ppm), die auf den Anisotropie-Effekt der Benzyl-Gruppe zurückgeführt werden kann (vgl. dazu die chemischen Verschiebungen der CH₃-Gruppen von **10b**: 1,67 und 1,57 ppm).

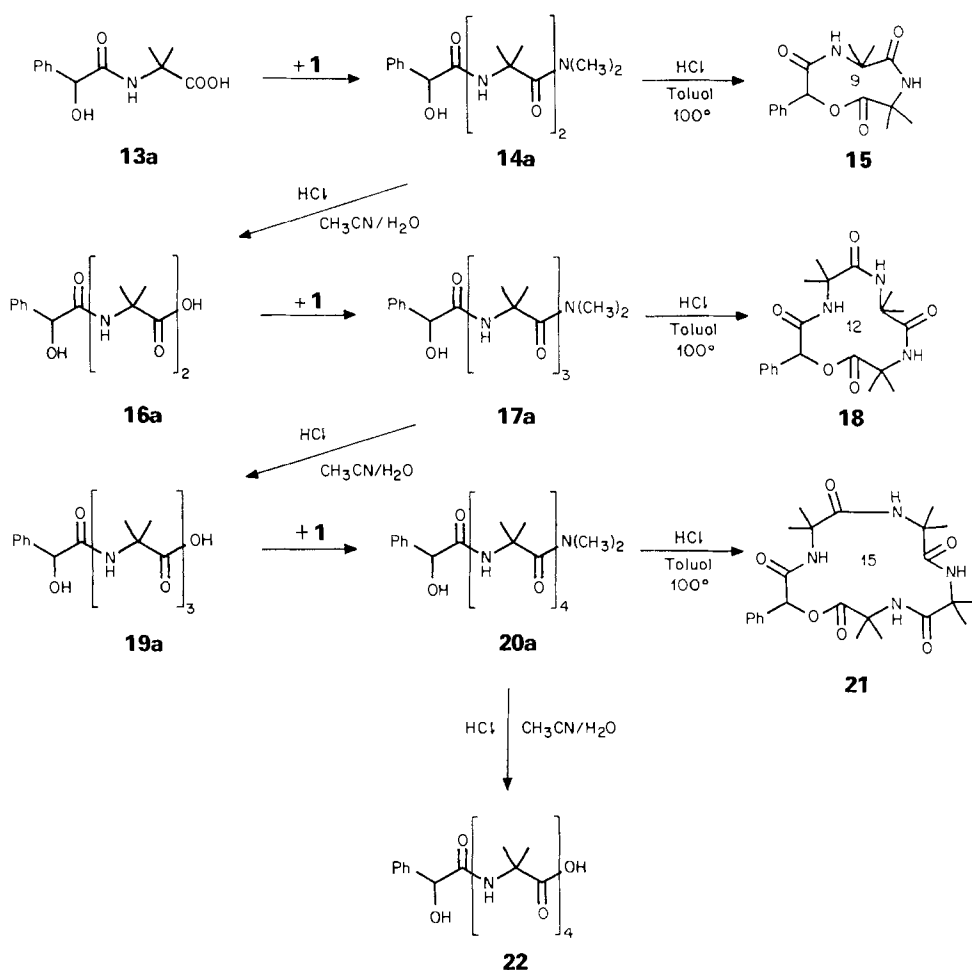


Als Alternative zum direkten Ringschluss **8** → **10** via Amid-Cyclisierung bot sich die basenkatalysierte Cyclisierung des in 83% Ausbeute aus **8c** gewonnenen Phenyl-thioesters **11c** [3] an (*Schema 3*). Behandlung von **11c** mit NaH in THF lieferte **10c** ebenfalls in nur 30% Ausbeute.

3. Verlängerung von Peptiden und Synthese cyclischer Depsipeptide durch Amid-Cyclisierung. – Das Prinzip der Verlängerung eines Peptides um eine α -Aminoisobuttersäure (Aib)-Einheit (= 2-Methylalanin- oder 2-Amino-2-methylpropionsäure-Einheit) durch Umsetzung mit **1** und anschließender selektiver Hydrolyse ist in [3] ausführlich behandelt worden. Im folgenden wird dieses Prinzip auf α -Hydroxycarbonsäuren ange-

³⁾ Bei der Umsetzung von optisch reinem (–)-**8c** fielen sowohl **10c** als auch **12** teilweise racemisiert bzw. epimerisiert an.

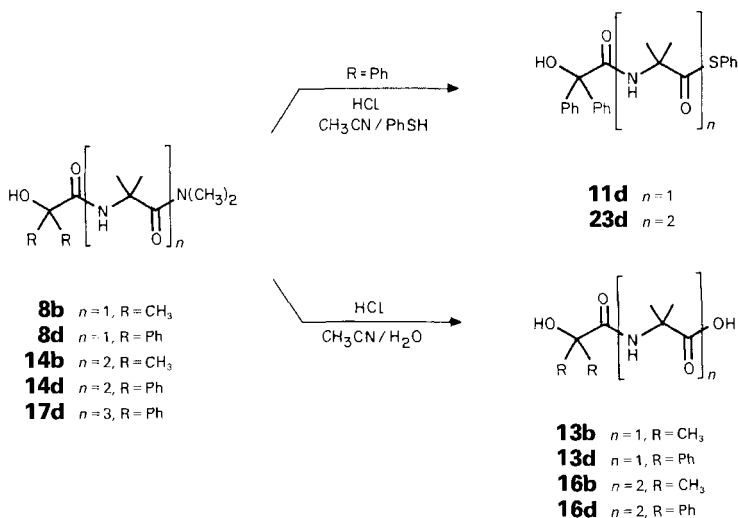
Schema 4



wendet (Schema 4). Dabei verlaufen sowohl die Reaktion mit **1** als auch die selektiven Amid-Spaltungen zu Carbonsäuren oder Phenyl-thioestern (Schema 5) durchwegs mit guten Ausbeuten.

Die Cyclisierungen zu den Depsipeptiden **15**, **18** und **21** wurden analog zur Synthese der Morpholin-2,5-dione **10** (Schema 3) durchgeführt: In Abwesenheit von externen Nucleophilen (abs. Toluol) erfolgte bei der Behandlung der Dimethylamide **14a**, **17a** und **20a** (hergestellt aus **1** und **13a**, **16a** bzw. **19a**) mit HCl-Gas bei 100° leicht der Ringschluss. Zur Aufarbeitung wurde das Toluol abgedampft, der Rückstand in THF/Et₂O 1:1 suspendiert und das gebildete (CH₃)₂NH·HCl abfiltriert. Diese sehr milde Aufarbeitung lieferte **15**, **18** und **21** in Ausbeuten von 85, 90 bzw. 86%. Bemerkenswert ist die hohe Ausbeute am 9gliedrigen Depsipeptid **15**, das schon mit H₂O in Spuren zur Carbonsäure **16a** hydrolysiert wird.

Schema 5



Es ist bekannt, dass cyclische Tripeptide (9gliedrige Ringe) im allgemeinen schwer zugänglich sind (s. z. B. [8]⁴), da sich deren offenkettige Vorläufer bevorzugt dimerisieren und dabei cyclische Hexapeptide bilden. Ähnliche Probleme waren auch für die Bildung 9gliedriger cyclischer Depsipeptide zu erwarten. Die gute Ausbeute für den Ringschluss zu **15** zeigt deshalb deutlich, dass es sich bei der hier beschriebenen Amid-Cyclisierung um eine effiziente Methode für Ringschluss-Reaktionen handelt.

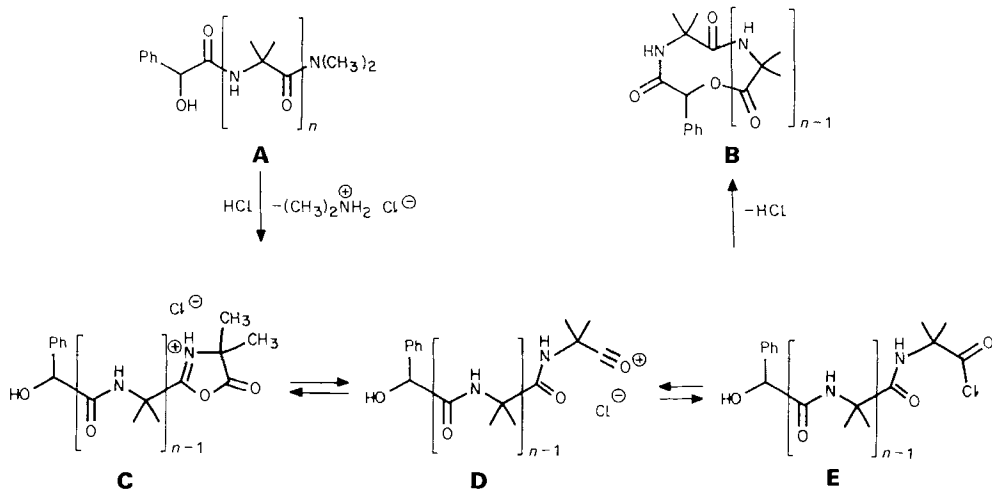
Die Strukturen der Cyclodepsipeptide **15**, **18** und **21** wurden mit Hilfe der spektralen Daten (s. *Exper. Teil*) bestimmt, wobei letztere immer mit den Daten der durch Hydrolyse entstandenen Carbonsäuren **16a**, **19a** bzw. **22** verglichen wurden. Für die cyclischen Strukturen ist im ¹H-NMR insbesondere die chemische Verschiebung des benzylichen Protons charakteristisch (5,9–5,6 ppm) während im IR die Absorption der Lacton-Gruppe bei 1735–1740 cm⁻¹ typisch ist (vgl. z. B. [10]).

4. Diskussion. – Wie die hohen Ausbeuten der Ringschluss-Reaktionen beweisen, verlaufen Amid-Cyclisierungen unter den beschriebenen Bedingungen sehr einheitlich. Dabei hat sich Toluol als Lösungsmittel besonders gut bewährt. Da aufgrund der geringen Löslichkeit der offenkettigen Polyamide in einer Suspension gearbeitet wird, ist offenbar die Konzentration der gelösten reaktiven Zwischenstufe immer klein. Dadurch erübrigen sich die für die Bildung mittlerer und grosser Ringe üblichen grossen Volumina (Verdünnungsprinzip). Zudem ist der Ringschluss in Toluol irreversibel, da das gebildete (CH₃)₂NH · HCl praktisch unlöslich ist.

Ein möglicher Reaktionsmechanismus ist in *Schema 6* formuliert: Als reaktives Zwischenprodukt der Cyclisierung kommen das protonierte 1,3-Oxazol-5(4*H*)-on **C**, das entsprechende Acylium-Kation **D** und das Säurechlorid **E** in Frage. Für das Auftreten eines Zwischenproduktes vom Typ **E** (oder auch **D**) spricht die Cyclisierung von **8** zum

⁴) Cyclotripeptide mit drei *N*-alkylierten Peptid-Bindungen (z. B. Cyclo-tri-L-prolyl [9]) sind allerdings gut zugänglich [8].

Schema 6



Morpholin-2,6-dion **10** (Schema 3). Ein intramolekularer nucleophiler Angriff der OH-Gruppe in **9** unter Öffnung des 5gliedrigen Ringes ist aus sterischen Gründen wenig wahrscheinlich. Bei der Bildung von **15**, **18** und **21** mit 9-, 12- bzw. 15-Ring-Gliedern ist dagegen ein direkter nucleophiler Angriff auf die Oxazolone-Carbonylgruppe sehr wohl möglich.

Ein direkter Beweis für das Auftreten eines 1,3-Oxazol-5(4H)-ons als Zwischenprodukt dieser Cyclisierungen ist das Auftreten der typischen 'Azlacton-IR-Bande'. Wurde nämlich die Umsetzung von **8a** mit HCl-Gas nach ca. 2 min unterbrochen und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet, wies das IR eine intensive Absorption bei 1820 cm^{-1} auf. Wurde zu diesem Zeitpunkt aufgearbeitet, fiel ein Gemisch des Morpholindions **10a** und der Säure **13a** an. Im Falle von **8d** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$) blieb die Reaktion auf der Stufe des 1,3-Oxazol-5(4H)-ons **9d** stehen, so dass dieses isoliert werden konnte.

Wir danken Herrn *H. Frohofer* für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. *A. Lorenzi* und Herrn *N. Bild* für Massenspektren und Herrn Dr. *R. W. Kunz* für ^{13}C -NMR-Spektren. Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, und der *Prof. Hans-E. Schmid-Stiftung* sei für finanzielle Unterstützung gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [3].

1. (\pm)-3,3-Dimethyl-6-phenylmorpholin-2,5-dion (**10a**). Durch eine Lsg. von 280 mg (1,06 mmol) **8a** [3] in 15 ml abs. MeCN wurde bei 80° während 30 min trockenes HCl-Gas geleitet. Nach 2 h Rühren bei 80° wurde eingedampft, der Rückstand in 20 ml Phosphat-Puffer (pH 6,8) aufgenommen und 3× mit 40 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die leicht gelbliche Substanz wurde mit Et_2O über eine kurze SiO_2 -Säule filtriert und aus CCl_4 umkristallisiert: 195 mg (84%) **10a** vom Schmp. $195,5\text{--}196,5^\circ$. IR: $3190m$, $3080m$, $2980m$, $2930m$, $1740s$, $1690s$, $1660s$, $1500w$, $1440m$, $1415m$, $1385w$, $1320m$, $1305m$, $1280m$, $1210w$, $1170s$, $1045m$, $1010m$, $810w$, $750m$, $700s$. $^1\text{H-NMR}$: 7,42 (s, 5 arom. H); 5,88 (s, PhCH); 2,9 (br. s, NH); 1,60, 1,37 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 178,2 (s, C(2)); 166,3 (s, C(5)); 134,3, 129,2, 128,9, 126,2 (6 arom. C); 79,9 (d, PhCH); 55,5 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 28,5, 28,3 (q, $(\text{C H}_3)_2\text{C}$). MS: 219 (19, M^+), 191

(13), 118 (27), 108 (12), 107 (100), 105 (11), 90 (27), 89 (16), 84 (13), 79 (21), 77 (20), 70 (41), 58 (17), 57 (18), 42 (52) Anal. ber. für $C_{12}H_{13}NO_3$ (219,24): C 65,74, H 5,98, N 6,39; gef.: C 65,71, H 6,06, N 6,50.

2. 3,3,6,6-Tetramethylmorpholin-2,5-dion (**10b**). In 50 ml abs. Toluol wurden 400 mg (1,85 mmol) **8b** [3] suspendiert. Dann wurde auf 90° erwärmt und 5 min ein kräftiger Strom HCl-Gas eingeleitet. Darauf wurde während 30 min N_2 durch die Lsg. geleitet, das Lsgm. abgedampft und der Rückstand in 30 ml THF/Et₂O 1:1 suspendiert. Das ausgefallene $(CH_3)_2NH \cdot HCl$ wurde abfiltriert und das Lsgm. abdestilliert. Nach Kristallisation aus Toluol/Ligroin erhielt man 280 mg (87%) **10b** vom Schmp. 138,5–140°. IR: 3200w, 3075w, 3000w, 2940w, 1750s, 1680s, 1470m, 1445w, 1270w, 1230w, 1150m, 990w, 860w, 692w. ¹H-NMR: 7,40 (br. s, NH); 1,62, 1,57 (2s, $(CH_3)_2C$). ¹³C-NMR: 170,6, 170,4 (2s, 2 CO); 83,0 (s, C(6)); 56,3 (s, C(3)); 29,4, 27,2 (2s, $(CH_3)_2C$). MS: 172 (24, M^+), 156 (8), 145 (19), 144 (33), 128 (8), 127 (33), 126 (18), 115 (9), 88 (14), 81 (9), 70 (35), 69 (49), 59 (97), 58 (100), 57 (20). Anal. ber. für $C_8H_{13}NO_3$ (171,20): C 56,13, H 7,65, N 8,18; gef.: C 55,81, H 7,88, N 8,26.

3. 6-Benzyl-3,3-dimethylmorpholin-2,5-dion (**10c**). Eine Suspension von 500 mg (1,80 mmol) **8c** [3] in 50 ml abs. Toluol wurde wie in *Exper. 2* behandelt. Kristallisation aus Et₂O ergab 125 mg (30%) **10c** vom Schmp. 161,5–162°⁵⁾. IR: 3480w, 3190m, 3065m, 2980w, 2920w, 1748s, 1680s, 1500w, 1445m, 1430m, 1390w, 1340m, 1285m, 1205w, 1160s, 1070s, 1005w, 740m, 690m. ¹H-NMR: 7,63 (br. s, NH); 7,30 (s, 5 arom. H); 5,10 (t, $J = 6$, H–C(6)); 3,28 (d, $J = 6$, PhCH₂); 1,48, 1,02 (2s, $(CH_3)_2C$). MS: 233 (18, M^+), 189 (36), 132 (35), 131 (34), 114 (8), 104 (11), 103 (10), 92 (9), 91 (99), 77 (9), 65 (14), 58 (100), 51 (8), 42 (26). Anal. ber. für $C_{13}H_{15}NO_3$ (233,27): C 66,94, H 6,48, N 6,00; gef.: C 67,14, H 6,29, N 5,87.

Eine Lösung von 200 mg (0,58 mmol) **11c** [3] in 15 ml abs. THF⁶⁾ wurde bei 0° mit 17 mg (0,71 mmol) NaH versetzt, 2 h bei 0°, 12 h bei RT. und 24 h bei 60° gerührt und dann mit 20 ml Phosphat-Puffer (pH 6,5–7,0) versetzt. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ und Kristallisation aus Et₂O wurden 48 mg (35%) **10c** erhalten.

4. (±)-2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionsäure (PhCH(OH)CO-Aib; **13a**). Durch eine Suspension von 1 g (3,78 mmol) (±)-2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-N,N,2-trimethylpropionamid [3] in 15 ml MeCN/H₂O 4:1 wurde 30 min ein kräftiger Strom HCl-Gas geleitet, so dass sich die Lsg. zum Sieden erhitzte. Nach weiteren 10 min Röhren bei 60–70° wurde das Lsgm. abgedampft, der Rückstand mit 15 ml H₂O versetzt und über Nacht bei ca. 4° stehen gelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert und i. HV. getrocknet: 861 mg (96%) **13a** vom Schmp. 133,5–134,5°. IR: 3430s, 3330m, 3280m, 1720s, 1643s, 1625m, 1540m, 1450w, 1395m, 1300m, 1260m, 1170m, 1060m, 770m, 695m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 7,95 (br. s, NH); 7,7–7,15 (m, 5 arom. H); 6,17 (br. s, OH); 4,83 (s, PhCH); 1,38 (s, $(CH_3)_2C$). Anal. ber. für $C_{12}H_{15}NO_4$ (237,26): C 60,75, H 6,37, N 5,90; gef.: C 60,68, H 6,04, N 6,15.

5. 2-(2-Hydroxy-2-methylpropionamido)-2-methylpropionsäure ((CH₃)₂C(OH)CO-Aib; **13b**). In Analogie zu *Exper. 4* wurden 500 mg (2,31 mmol) 2-(2-Hydroxy-2-methylpropionamido)-N,N,2-trimethylpropionamid [3] hydrolysiert: 398 mg (91%) **13b** vom Schmp. 172,5–174,5°. IR: 3400s, 3380s, 2980m, 2450m (br.), 1940m (br.), 1708s, 1605s, 1545s, 1452m, 1370m, 1298s, 1250m, 1212m, 1190m, 1175m, 1158s, 940m, 865m, 780m, 680m. Anal. ber. für $C_8H_{15}NO_4$ (189,22): C 50,78, H 7,99, N 7,40; gef.: C 50,88, H 8,18, N 7,36.

Die Verbindung **13b** wurde ohne weitere Charakterisierung mit **1** umgesetzt (*Exper. 7*).

6. (±)-2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (PhCH(OH)CO-Aib-Aib-N(CH₃)₂; **14a**). Eine Lsg. von 1 g (4,21 mmol) **13a** und 0,47 g (4,21 mmol) **1** in 30 ml MeCN wurde ca. 2 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Et₂O wurde filtriert und der Rückstand aus MeCN/Et₂O umkristallisiert: 1,33 g (93%) **14a** vom Schmp. 189–190°. IR: 3400m, 3310s, 2980w, 2940w, 1670s, 1530s, 1465m, 1395m, 1365m, 1220m, 1120m, 700m. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 7,55–7,2 (m, 5 arom. H, NH); 5,87 (d, $J = 7,5$, OH); 4,98 (d, $J = 7,5$, PhCH); 2,87 (s, $(CH_3)_2N$); 1,53, 1,47 (2s, 2 $(CH_3)_2C$). MS: 349 (< 1, M^+), 215 (12), 192 (15), 169 (13), 107 (9), 105 (30), 77 (21), 58 (100), 42 (14). Anal. ber. für $C_{18}H_{27}N_3O_4$ (349,44): C 61,87, H 7,79, N 12,02; gef.: C 61,48, H 8,06, N 11,74.

7. 2-[2-(2-Hydroxy-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid ((CH₃)₂C(OH)CO-Aib-Aib-N(CH₃)₂; **14b**). In Analogie zu *Exper. 6* wurden 1,89 g (9,51 mmol) **13b** mit 1,1 g (9,82 mmol) **1** umgesetzt: 2,24 g (77%) **14b** als gut wasserlösliche, farblose Kristalle vom Schmp. 175,5–177°. IR: 3405m, 3325s, 2985m, 2970m, 2930m, 1668s, 1655s, 1615s, 1530m, 1500m, 1455m, 1397m, 1360m, 1298w, 1232m, 1193m, 1125m, 965w, 708w. ¹H-NMR: 7,92, 7,30 (2 br. s, 2 NH); 4,01 (s, OH); 3,00 (s, $(CH_3)_2N$); 1,52, 1,42 (2s, Intensität 2:1, 3 $(CH_3)_2C$). Anal. ber. für $C_{14}H_{27}N_3O_4$ (301,39): C 55,79, H 9,03, N 13,94; gef.: C 55,28, H 9,11, N 13,86.

⁵⁾ Wurde enantiomerenreines (–)-(*S*)-**8c** ($[\alpha]_D = -56,3^\circ$ ($c = 1,13$, CHCl₃)) eingesetzt, wurde nahezu racemisches **10c** isoliert ($[\alpha]_D = +0,45^\circ$ ($c = 1,22$, MeCN)).

⁶⁾ Aus dem Filtrat wurden 270 mg (64%) des dimeren Cyclisierungsproduktes **12** [6] vom Schmp. 100–101° isoliert.

8. 2-[2-(Benzilamido)-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid ((Ph)₂C(OH)CO-Aib-Aib-N(CH₃)₂; **14d**). In Analogie zu *Exper.* 6 wurden 2,0 g (6,38 mmol) 2-Benzilamido-2-methylpropionsäure [3] mit 0,72 g (6,43 mmol) **1** umgesetzt; 2,49 g (91,5%) **14d** vom Schmp. 217–217,5°. IR: 3360m, 3020w, 2990w, 2940w, 1670s, 1620s, 1515s, 1490m, 1465w, 1390m, 1365w, 1225w, 1203w, 1187w, 1120w, 1090w, 1028w, 1003w, 750w, 700m. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 8,20 (br. s, NH); 7,55–7,1 (m, 10 arom. H, NH); 6,70 (s, OH); 2,82 (s, (CH₃)₂N); 1,50, 1,25 (2s, 2 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 296 (4), 197 (8), 183 (42), 169 (26), 155 (31), 105 (59), 77 (39), 58 (100), 46 (36), 42 (16). Anal. ber. für C₂₄H₃₁N₃O₄ (426,53): C 67,58, H 7,33, N 9,85; gef.: C 67,30, H 7,05, N 9,81.

9. (±)-3,3,6,6-Tetramethyl-9-phenyl-1-oxa-4,7-diazacyclononan-2,5,8-trion (cyclo[–OCH(Ph)CO-Aib-Aib-]; **15**). Durch eine Suspension von 300 mg (0,86 mmol) **14a** in 50 ml abs. Toluol wurde bei 100° 5 min ein kräftiger Strom getrocknetes HCl-Gas geleitet. Dann wurde 30 min N₂ durch die Lsg. geleitet (Entfernen von HCl), Toluol abdestilliert und der Rückstand in 30 ml THF/Et₂O 1:1 suspendiert. Nach 30 min Rühren wurde filtriert, das Lsgm. abdestilliert und der Rückstand mit Et₂O/Pentan gewaschen: 220 mg (85%) **15**; farbloser, hydrolyseempfindlicher Festkörper. IR: 3400s, 3040w, 2980m, 2940m, 1735s, 1665s, 1515s, 1455m, 1390w, 1365w, 1220m, 1170m, 730w, 700w. ¹H-NMR ((D₆)Aceton): 8,05–7,75 (br. s, 2 NH); 7,65–7,1 (m, 5 arom. H); 5,57 (s, PhCH); 1,52, 1,50, 1,42, 1,40 (4s, 2 (CH₃)₂C). ¹³C-NMR: 174,1, 173,6, 167,7 (3s, 3 CO); 129,6, 128,8, 127,6, 126,5 (6 arom. C); 74,1 (d, PhCH); 57,8, 57,1 (2s, 2 (CH₃)₂C); 24,9, 24,5 (2q, 2 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 215 (9), 210 (17), 176 (11), 169 (24), 125 (14), 118 (15), 91 (19), 90 (14), 89 (12), 84 (44), 79 (9), 77 (10), 58 (100), 42 (30).

10. (±)-2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure (PhCH(OH)CO-Aib-Aib; **16a**). Die Hydrolyse von 1 g (2,86 mmol) **14a** in Analogie zu *Exper.* 4 lieferte nach Kristallisation aus MeCN/H₂O 0,88 g (95%) **16a** vom Schmp. 169,5–170°. IR: 3370m, 3200s, 2990w, 2940w, 1722s, 1680s, 1660s, 1545m, 1520m, 1450m, 1310w, 1220w, 1160m, 700w. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 7,97 (br. s, NH); 7,55–7,15 (m, 5 arom. H, NH); 6,07 (br. s, OH); 4,88 (s, PhCH); 1,47, 1,43, 1,30 (3s, 2 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 215 (8), 192 (12), 169 (14), 107 (13), 105 (12), 79 (17), 77 (19), 58 (100), 42 (17). Anal. ber. für C₁₆H₂₂N₂O₅ (322,37): C 59,61, H 6,88, N 8,69; gef.: C 59,44, H 6,60, N 8,90.

Verbindung **16a** wurde auch bei der Behandlung von **15** mit MeCN/H₂O bei RT. erhalten.

11. 2-[2-(2-Hydroxy-2-methylpropionamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure ((CH₃)₂C(OH)CO-Aib-Aib; **16b**). Die in Analogie zu *Exper.* 4 durchgeführte Hydrolyse von 500 mg (1,66 mmol) **14b** lieferte 390 mg (86%) **16b** vom Schmp. 199,5–200°. IR: 3415w, 3355s, 3050w (sehr br.), 3000w, 2980m, 2930w, 1720s, 1665s, 1650s, 1510s, 1460w, 1380w, 1360m, 1293w, 1245w, 1223w, 1170m (br.), 1148m, 957w. Anal. ber. für C₁₂H₂₂N₂O₅ (274,32): C 52,54, H 8,08, N 10,21; gef.: C 51,88, H 8,11, N 10,32.

12. 2-[2-(Benzilamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure ((Ph)₂C(OH)CO-Aib-Aib; **16d**). Die in Analogie zu *Exper.* 4 durchgeführte Hydrolyse von 1,0 g (2,34 mmol) **14d** lieferte 876,5 mg (94%) **16d** vom Schmp. 183–184°. IR: 3430m, 3360m, 3320m, 3060w, 2990w, 2940w, 1712s, 1668s, 1660s, 1500s (br.), 1417m, 1382w, 1366w, 1295m, 1230w, 1180m, 1167m, 1053m, 1030w, 930w, 778w, 700s. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 8,02 (br. s, NH); 7,55–7,05 (m, 10 arom. H, NH); 6,40 (br. s, OH); 1,50, 1,37 (2s, 2 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 268 (5), 215 (25), 189 (25), 173 (32), 165 (9), 105 (64), 77 (44), 70 (10), 58 (100), 42 (16). Anal. ber. für C₂₂H₂₆N₂O₅ (398,47): C 66,32, H 6,58, N 7,03; gef.: C 66,51, H 6,35, N 7,22.

13. (±)-2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido}-N,N,2-trimethylpropionamid (PhCH(OH)CO-Aib-Aib-Aib-N(CH₃)₂; **17a**). Die Umsetzung von 900 mg (2,79 mmol) **16a** mit 320 mg (2,86 mmol) **1** gemäss *Exper.* 6 ergab 1,1 g (91%) **17a** vom Schmp. 218,5–219,5°. IR: 3410m, 3380m, 3300s, 2980w, 2940w, 1690s, 1665s, 1630s, 1525s, 1490s, 1450m, 1390m, 1380m, 1360m, 1260m, 1225m, 1120m, 1065m, 765m, 700m. ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 7,93 (br. s, NH); 7,65–7,15 (m, 5 arom. H); 6,97, 6,63 (2 br. s, 2 NH); 6,16 (br. s, OH); 5,00 (s, PhCH); 2,87 (s, (CH₃)₂N); 1,40, 1,23, 1,17, 1,07 (4s, 3 (CH₃)₂C). MS: 434 (< 1, M⁺), 240 (5), 192 (15), 107 (5), 79 (5), 58 (100), 44 (8). Anal. ber. für C₂₂H₃₄N₄O₅ (434,76): C 60,78, H 7,88, N 12,89; gef.: C 60,72, H 7,69, N 13,03.

14. 2-[2-[2-(Benzilamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid ((Ph)₂C(OH)CO-Aib-Aib-Aib-N(CH₃)₂; **17d**). In Analogie zu *Exper.* 6 wurden 900 mg (2,26 mmol) **16d** mit 260 mg (2,32 mmol) **1** umgesetzt; 1,02 g (88%) **17d** vom Schmp. 211,5–212,5°. IR: 3420w, 3350m (sehr br.), 2980w, 2930w, 1690s, 1675s, 1650s, 1620s, 1602s, 1520–1490s (br.), 1443m, 1378m, 1358m, 1270w, 1220w, 1203m, 1168m, 1117w, 1055m, 768w, 750w, 700m. ¹H-NMR (CDCl₃/(D₆)DMSO): 8,13 (br. s, NH); 7,6–7,05 (m, 10 arom. H); 7,02, 6,99 (br. s, 2 NH); 6,76 (s, OH); 2,80 (s, (CH₃)₂N); 1,41, 1,20, 1,15 (3s, 3 (CH₃)₂C). Anal. ber. für C₂₈H₃₈N₄O₅ (510,64): C 65,86, H 7,50, N 10,97; gef.: C 65,79, H 7,43, N 10,69.

15. (±)-3,3,6,6,9,9-Hexamethyl-12-phenyl-1-oxa-4,7,10-triazacyclododecan-2,5,8,11-tetron (cyclo[–OCH(Ph)CO-Aib-Aib-Aib-]; **18**). Analog zu *Exper.* 9 wurden 400 mg (0,92 mmol) **17a** cyclisiert. Nach dem Abdestillieren des THF wurde der Rückstand in Et₂O/Pentan suspendiert. Filtration lieferte 320 mg (90%) **18** vom Schmp.

175,5–178,5°. IR: 3400 m , 3320 m , 3060 w , 2990 w , 1740 s , 1665 s , 1540 s , 1500 m , 1470 m , 1145 s , 1035 w , 740 w , 700 w . ¹H-NMR ((D₆)Aceton): 8,23 (br. s, NH); 7,75–7,05 (m , 5 arom. H, NH); 6,80 (br. s, NH); 5,75 (br. s, PhCH); 1,75–1,15 (br. s, 3 (CH₃)₂C). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 174,1, 173,9, 172,2, 169,0 (4s, 3 Lactam-CO und 1 Lacton-CO); 134,5, 128,4, 127,8, 127,0 (6 arom. C); 75,2 (d , PhCH); 56,1, 55,3, 54,7 (3s, (CH₃)₂C); 25,1–22,0 (br. m , 3 (CH₃)₂C). MS: 389 (< 1, M⁺), 192 (7), 169 (6), 127 (6), 118 (5), 105 (17), 91 (11), 84 (8), 79 (7), 77 (16), 70 (7), 69 (7), 58 (100), 44 (26), 42 (34). Anal. ber. für C₂₀H₂₇N₃O₃ (389,46): C 61,68, H 6,99, N 10,79; gef.: C 61,88, H 7,08, N 10,73.

16. (±)-2-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure (PhCH(OH)CO-Aib-Aib-Aib; **19a**). Die Hydrolyse von 700 mg (1,61 mmol) **17a** in Analogie zu *Exper. 4* ergab 617 mg (94%) **19a** vom Schmp. 250,5–251°. IR: 3390 m , 3240 s , 3300 s , 2980 m , 2940 w , 1730 s , 1660 s , 1525 s , 1500 m , 1380 m , 1360 w , 1315 m , 1230 m , 1060 w , 740 w , 705 w . ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,00 (br. s, NH); 7,6–7,2 (m , 5 arom. H); 7,03, 6,93 (2 br. s, 2 NH); 5,83 (br. s, OH); 4,97 (s , PhCH); 1,40, 1,22, 1,27, 1,13 (4s, 3 (CH₃)₂C). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 175,4, 172,9, 172,6, 172,3 (4s, 3 Amid-CO, 1 Säure-CO, 1 CO, 140,8, 127,9, 127,4, 126,8 (6 arom. C); 73,5 (d , PhCH); 55,8, 55,6, 54,7 (3s, (CH₃)₂C); 25,2, 24,9, 24,5, 24,2 (4g, 3 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 192 (10), 169 (6), 127 (5), 107 (9), 79 (8), 77 (6), 58 (100), 42 (13). Anal. ber. für C₂₀H₂₉N₃O₆ (407,47): C 58,95, H 7,17, N 10,31; gef.: C 59,13, H 7,37, N 10,59.

17. (±)-2-[2-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-N,N,2-trimethylpropionamid (PhCH(OH)CO-Aib-Aib-Aib-N(CH₃)₂; **20a**). Eine Lsg. von 500 mg (1,23 mmol) **19a** und 180 mg (1,61 mmol) **1** in 15 ml DMF/MeCN 1:1 wurde bei RT. gerührt, dann mit 15 ml Et₂O versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Filtration und Trocknen des ausgefallenen Festkörpers wurden 595 mg (88%) **20a** vom Schmp. 217–219° erhalten. IR: 3310 s , 2980 w , 2940 w , 1660 s , 1605 s , 1525 s , 1470 m , 1380 m , 1365 m , 1280 w , 1220 m , 1205 m , 1170 w , 1120 w , 1010 w , 700 w . ¹H-NMR: 7,83 (br. s, NH); 7,65–7,15 (m , 5 arom. H, NH); 7,12, 6,48 (2 br. s, 2 NH); 5,87 (br. s, OH); 5,15 (s , PhCH); 2,97 (s , (CH₃)₂N); 1,47, 1,42, 1,37, 1,27, 1,00 (5s, 4 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 192 (9), 127 (3), 77 (2), 58 (100), 42 (6). Anal. ber. für C₂₆H₄₁N₅O₆ (519,65): C 60,10, H 7,95, N 13,48; gef.: C 59,91, H 8,11, N 13,50.

18. 3,3,6,6,9,9,12,12-Octamethyl-15-phenyl-1-oxa-4,7,10,13-tetraazacyclopentadecan-2,5,8,11,14-penton (cyclo[–OCH(Ph)CO-Aib-Aib-Aib-Aib-]; **21**). In Analogie zu *Exper. 9* wurden 250 mg (0,48 mmol) **20a** cyclisiert. Der amorphe Festkörper wurde aus CHCl₃/Et₂O umkristallisiert: 197 mg (86,5%) **21** vom Schmp. 265–266°. IR: 3320 s , 3060 w , 2990 m , 2940 w , 1740 s , 1670 s , 1530 s , 1470 m , 1455 m , 1390 m , 1365 m , 1300 w , 1260 w , 1230 m , 1160 w , 1140 s , 740 w , 700 w . ¹H-NMR: 8,27, 7,90 (2 br. s, 3 Lactam-NH); 7,75–7,15 (m , 5 arom. H); 5,9–5,6 (br. m , PhCH); 1,85–1,1 (br. s, 4 (CH₃)₂C). ¹³C-NMR ((D₆)DMSO): 174,6, 174,1, 172,6, 169,1 (4s, 4 Lactam-CO, 1 Lacton-CO); 134,2, 127,9, 127,5, 126,5 (6 arom. C); 76,0 (d , PhCH); 56,1, 55,9, 54,8 (3s, 4 (CH₃)₂C); 26,4–23,4 (br. m , 4 (CH₃)₂C). MS: 475 (1, M⁺ + 1), 474 (< 1, M⁺), 192 (4), 169 (5), 127 (5), 107 (9), 106 (6), 105 (18), 91 (7), 77 (18), 70 (7), 69 (8), 58 (100). Anal. ber. für C₂₄H₃₄N₄O₆ (474,56): C 60,74, H 7,22, N 11,81; gef.: C 60,35, H 7,12, N 12,04.

19. (±)-2-[2-[2-[2-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-2-methylpropionamido]-2-methylpropionsäure (PhCH(OH)CO-Aib-Aib-Aib-Aib; **22**). Hydrolyse von 500 mg (0,96 mmol) **20a** in Analogie zu *Exper. 4* lieferte nach Kristallisation aus MeCN/H₂O 416 mg (88%) **22** vom Schmp. 225–225,5°. IR: 3430 m , 3360 m , 3320 s , 2980 w , 2940 w , 1730 s , 1665 s , 1645 s , 1535 s , 1505 s , 1450 w , 1380 m , 1360 w , 1230 w , 1165 w , 1065 w , 735 w . ¹H-NMR ((D₆)DMSO): 8,13 (br. s, NH); 7,6–7,15 (m , 5 arom. H, 2 NH); 6,88 (br. s, NH); 6,27 (br. s, OH); 4,97 (s , PhCH); 1,38, 1,30, 1,17, 1,10, 1,05 (5s, 4 (CH₃)₂C). MS: M⁺ nicht sichtbar, 192 (7), 107 (5), 77 (4), 58 (100), 42 (10). Anal. ber. für C₂₄H₃₄N₄O₇ (492,58): C 58,52, H 7,37, N 11,37; gef.: C 58,49, H 7,18, N 11,34.

20. 2-(Benzilamido)-2-methylthiopropionsäure-S-phenylester ((Ph)₂C(OH)-Aib-SPh; **11d**). Durch eine Lsg. von 300 mg (0,88 mmol) 2-(Benzilamido)-N,N,2-trimethylpropionamid (**8d**) und 200 mg (1,82 mmol) Thiophenol in 50 ml MeCN wurde bei 70° 5 min HCl-Gas geleitet und dann 2 h gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. und Chromatographie an SiO₂ mit Et₂O/Pentan 2:1 wurden 249,8 mg (70%) **11d** vom Schmp. 155–156° erhalten. IR: 3380 s , 3050 w , 3000 w , 2985 w , 2935 w , 1698 s , 1660 s , 1495 s , 1443 m , 1380 m , 1362 m , 1348 m , 1240 m , 1165 m , 1090 m , 1056 m , 1020 m , 973 m , 859 m , 750 m , 732 m , 690 m . ¹H-NMR: 7,7–7,3 (m , 15 arom. H); 7,20 (br. s, NH); 3,76 (br. s, OH); 1,73 (s , (CH₃)₂C). Anal. ber. für C₂₄H₂₃NO₃S (405,52): C 71,09, H 5,72, N 3,45, S 7,91; gef.: C 71,31, H 5,90, N 3,71, S 7,78.

21. 2-[2-(2-Benzilamido)-2-methylpropionamido]-2-methylthiopropionsäure-S-phenylester ((Ph)₂C(OH)-Aib-Aib-SPh; **23d**). In Analogie zu *Exper. 20* wurden 500 mg (1,17 mmol) **14d** und 300 mg (2,72 mmol) Thiophenol umgesetzt und mit Et₂O/Pentan 2:1 chromatographiert: 430,5 mg (75%) **23d** vom Schmp. 162,5–164°. IR: 3390 m (br.), 3050 w , 3020 w , 2980 w , 2935 w , 1670 s (br.), 1490 s (br.), 1442 m , 1380 m , 1360 m , 1225 m , 1165 m , 1052 m , 1028 w , 1018 w , 960 w , 743 m , 696 m . ¹H-NMR: 7,6–7,2 (m , 15 arom. H); 7,10 (br. s, NH); 3,66 (br. s, OH); 1,63 (s , (CH₃)₂C); 1,58 (br. s, (CH₃)₂C). Anal. ber. für C₂₈H₃₀N₂O₄S (490,63): C 68,55, H 6,12, N 5,71, S 6,55; gef.: C 68,56, H 6,11, N 5,73, S 6,48.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1921.
- [2] H. Heimgartner, *Israel J. Chem.*, im Druck.
- [3] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 102.
- [4] D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 526.
- [5] B. W. Bycroft, in 'Comprehensive Organic Chemistry', Eds. D. Barton und W.D. Ollis, Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol. 6, S. 141.
- [6] D. Obrecht, Dissertation Universität Zürich, 1983.
- [7] K. D. Kopple, M. Onishni, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 962; L. E. Webb, C.-F. Lin, *ibid.* **1971**, 93, 3818.
- [8] M. Rothe, M. Fähnle, S. Wermuth, in 'Peptides 1984, Proceedings of the 18th European Peptide Symposium', Ed. U. Ragnarsson, Almqvist & Wiksell International, Stockholm, 1984, S. 573 und dort zit. Lit.
- [9] M. Rothe, K. Steffen, I. Rothe, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 347; W. Mästle, M. Rothe, in 'Peptides 1978', Ed. G. Kupryszewski, Wroclaw University Press, Poland, 1979, S. 179.
- [10] E. Schröder, K. Lübke, *Experientia* **1963**, 19, 57.